心理科学进展 2023, Vol. 31, No. 4, 631–640
Advances in Psychological Science

https://doi.org/10.3724/SP.J.1042.2023.00631

睡眠对恐惧学习的影响及其认知神经机制*

张 婕[1] 张火垠[2] 李 红[1] 雷 怡[1]
([1]四川师范大学脑与心理科学研究院，成都 610066) ([2]深圳大学心理学院，深圳 518060)

摘 要 睡眠问题可能会诱发恐惧相关情绪障碍(焦虑、创伤性应激障碍、恐怖症等)，研究睡眠影响恐惧学习的认知神经机制，有助于增强对恐惧相关情绪障碍的预测、诊断和治疗。以往研究表明睡眠剥夺影响恐惧习得和消退主要是通过抑制 vmPFC 活动，阻碍其与杏仁核的功能连接，从而导致恐惧习得增强或是消退学习受损。进一步研究发现睡眠不同阶段对恐惧学习相关脑区有独特的影响：剥夺(缺乏)快速眼动睡眠会抑制 vmPFC 活动、增强杏仁核、海马激活，导致恐惧习得增强，消退学习受损，此外边缘皮层的功能连接减少破坏了记忆巩固(恐惧记忆和消退记忆)；而慢波睡眠主要与海马变化有关，慢波睡眠期间进行目标记忆重激活可促进恐惧消退学习。未来研究需要增加睡眠影响恐惧泛化的神经机制研究、及昼夜节律中断对恐惧消退的影响，以及关注动物睡眠研究向人类睡眠研究转化中存在的问题。

关键词 恐惧习得，恐惧泛化，恐惧消退，快速眼动睡眠，慢波睡眠，睡眠剥夺，睡眠障碍
分类号 B845

1 引言

恐惧(fear)是人和动物的基本情绪之一，在人类生存和适应中发挥着重要的作用。但是，过度的恐惧会给人类带来诸多不利影响，例如，过度焦虑，甚至出现创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)等一系列身心疾病。所以，当经历恐惧这类消极情绪后，人们会采取何种措施？“去睡一觉，第二天你会感觉好些。”反映了大多数人的选择，但睡眠真的可以帮助我们忘记恐惧经历吗？还是巩固了这些记忆？本文通过梳理已有研究，从认知神经科学的角度介绍睡眠对恐惧学习的影响。

收稿日期：2021-05-20
* 国家自然科学基金面上项目(32271142 、31871130)、广东省“脑科学与类脑研究”重大科技专项：自闭症诊疗方法研究(2018B030335001)；教育部哲学社会科学研究重大课题攻关项目(21JZD063)；深圳科学与技术研究项目(JCYJ20200109144801736)资助。
通信作者：雷怡，E-mail: leiyi821@vip.sina.com

2 睡眠剥夺影响恐惧学习的认知神经机制

2.1 恐惧学习的认知神经机制

恐惧学习包括恐惧习得、消退和泛化等不同加工阶段。现有恐惧相关研究常使用恐惧条件反射范式(fear conditioning)对上述阶段的心理及认知神经机制进行系统探究。在该范式中，一个中性刺激(如大圆圈图片，conditioned stimulus, CS)与无条件恐惧刺激(如电击，unconditioned stimulus, US)配对出现，使 CS 获得了独自唤起恐惧反应的能力，称为“恐惧习得(fear acquisition)”。习得恐惧的 CS 称为 CS+，代表威胁刺激；另一个未与 US 匹配的 CS 称为 CS−，代表安全刺激。随后，CS+在不与 US 配对的情况下重复出现，个体对 CS+的恐惧反应逐渐降低，即形成“恐惧消退” (fear extinction)。此外与 CS+相似的刺激(如小圆圈图片)不匹配 US 也可以引起恐惧反应时，则发生了“恐惧泛化” (fear generalization)，该刺激称为泛化刺激(generalization stimulus, GS)。

恐惧习得主要由杏仁核、脑岛、前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)和海马等区域参与(Greco & Liberzon, 2016)；Fullana 等人(2016)元分析进一步

证实恐惧习得期间 ACC、内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)和前脑岛皮层(anterior insular cortex, AIC), 以及额外的皮层区域(辅助运动区、背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)和楔前叶)、腹侧纹状体和中脑的大规模激活(CS+ > CS−); 而在双侧顶内沟、腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)和左海马表现出负激活(CS+ < CS−)。

恐惧消退学习脑激活模式类似于习得阶段, 主要涉及与威胁评估和经验有关的大脑区域的一致激活, 包括背外侧前扣带回(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)和 AIC (Fullana et al., 2018; Tovote et al., 2015)。该脑区与负面情绪状态的激发有显著联系, 包括与威胁有关的预期焦虑。此外, 恐惧消退的研究表明, 杏仁核对安全学习也至关重要(Greco & Liberzon, 2016)。消退回忆测试中, 相关研究的元分析得到了与恐惧消退重叠的脑区结果(Fullana et al., 2018)。其中 vmPFC 是回忆安全刺激的一个重要区域(Greco & Liberzon, 2016)。但当研究直接将已消退的威胁刺激与未消退的威胁刺激进行比较时(即在习得阶段习得 2 类 CS+, 而在消退时只消退其中一类, 将已消退的 CS+ (extinction)与未消退的 CS+ (un-extinction)比较), 在 dlPFC 以及海马在内的区域观察到更一致的激活。一种可能性是, 在消退回忆中的 dlPFC 与在消退学习中的 vmPFC 具有类似的作用(即抑制皮层下反应); 另一种可能是回忆过程中消退记忆(相对于恐惧记忆)提取依赖于 dlPFC (Fullana et al., 2018)。

针对恐惧泛化, Webler 等人(2021)应用泛化梯度探究随着呈现的泛化刺激(GS)与 CS+相似度增加(或减少)而逐渐增强(或减弱)的大脑激活, 元分析结果表明当 GS 与 CS+的相似度增加时, 带状盖网络(cingulo-opercular; 包括前脑岛、dACC、丘脑)、额顶区(dlPFC、外侧前额叶皮层和顶下小叶)、纹状体−丘脑区和中脑区(蓝斑(Locus Coeruleus, LC)、导水管周围灰质、腹侧被盖区)激活增强; 而在默认模式网络(default-mode network, DMN)相关的区域(vmPFC、海马、颞中回、角回)和杏仁核出现激活下降。

2.2 睡眠剥夺后脑机制变化

在睡眠研究中, 常通过剥夺睡眠时间来操纵睡眠这一变量, 包含对快速眼动睡眠(rapid eye movement sleep, REM)和慢波睡眠(slow-wave sleep, SWS)的剥夺。睡眠剥夺研究发现急性完全睡眠剥夺(指实验中快速的剥夺其睡眠, 持续 24 小时及以上)会显著降低大脑额顶叶注意网络(前额叶皮层和顶叶内沟) (Ma et al., 2015; Javaheripour et al., 2019)和显著网络(salience network, AIC 和 dACC)的激活(Ma et al., 2015); 并且导致额叶皮层功能连通性(functional connectivity, FC)数量和强度的显著减少(Mukli et al., 2021); 也会改变 DMN 内部连接, 降低其网络完整性, DMN 单个节点(尤其在中线前后处)之间的连接性下降(Krause et al., 2017)。此外睡眠剥夺(或不足)后, 静息状态下, 杏仁核与调节和执行区域 dlPFC 和 ACC 连接减少, 与后扣带皮层和楔前叶连接增加(Krause et al., 2017)。

而根据上述恐惧学习阶段认知神经机制可知其主要与杏仁核、dACC、脑岛、额顶区(dlPFC、外侧前额叶皮层和顶下小叶)以及 DMN 网络(vmPFC、dlPFC 和海马)密切相关。因此睡眠剥夺可能会加剧这些脑区变化, 从而影响恐惧学习。

2.3 睡眠剥夺对恐惧学习的影响

2.3.1 睡眠剥夺增强恐惧习得

睡眠剥夺后杏仁核激活增强, vmPFC 活动减弱, 杏仁核-vmPFC 功能连接减弱, 恐惧习得增强(Feng et al., 2018; Jung & Noh, 2021)。在健康人类研究中 Feng 等人(2018)发现在 24 小时完全睡眠剥夺后, 恐惧习得阶段, 剥夺睡眠组较对照组表现出更强的主观(恐惧评分)和客观(皮肤电反应)恐惧反应。然而冯攀和郑涌(2015)综述提及的动物研究认为睡眠剥夺损害了恐惧习得, 表现为睡眠剥夺后大鼠更少僵直反应(Pinho et al., 2013)。研究结果矛盾的首要原因是动物研究和人类研究存在差异。Pires 等人(2016)综述动物睡眠和焦虑相关研究也发现其和人类结果相反, 使用动物模型评估睡眠剥夺与焦虑之间的关系缺乏向人类转化的适用性。

但新近动物研究结果与上述研究(Pinho et al., 2013)也相矛盾。Jung 和 Noh (2021)利用“倒转花盆技术” (inverted flower pot technique)对青春期雌性大鼠进行睡眠剥夺, 发现睡眠剥夺后的大鼠在恐惧习得中表现出更多的僵直反应, 恐惧习得更强。两个动物研究结果矛盾可能是因为动物选取差异, Pinho 等人(2013)选用的是雄性成年大鼠, 性别以及发展阶段(成年期和青春期)的差异也会

影响恐惧习得。其次实验处理不同, 最大区别在于睡眠剥夺阶段不同, 需要注意的是“倒转花盆技术”剥夺的是 REM 睡眠阶段, 但在 Pinho 等人(2013)研究中为完全剥夺 72 小时睡眠。因此两个结果的不一致也可能是睡眠阶段特异性导致的。

2.3.2 睡眠剥夺减弱恐惧记忆巩固

在恐惧记忆巩固期间剥夺睡眠, 海马和杏仁核活动受阻, 对恐惧记忆的巩固减弱, 在之后测试中恐惧表达减弱(冯攀, 郑涌, 2015; Montes-Rodríguez et al., 2019)。Montes-Rodríguez 等人(2019)完全剥夺雄性 Wistar 大鼠在恐惧记忆巩固期间 24 小时睡眠, 阻断了海马和杏仁核中相关的 c-Fos 活动, 损害了恐惧回忆检索; 而 Jung 和 Noh (2021)对雌性大鼠在恐惧习得后剥夺 48 小时 REM 睡眠, 发现与对照组在恐惧表达上无差异。结果矛盾可能是因为睡眠阶段特异性导致, 完全睡眠剥夺包含对慢波睡眠剥夺, 而慢波睡眠主要与记忆巩固相关(Pace-Schott et al., 2015a)。

2.3.3 睡眠剥夺导致恐惧消退受损

恐惧消退前的睡眠剥夺, 导致消退受损。健康人成功习得恐惧后剥夺睡眠, 发现其在随后恐惧消退阶段与对照组在恐惧消退速度和强度无显著差异(Straus et al., 2017)。但睡眠剥夺组脑区上无明显的神经活动, 而对照组激活恐惧表达和消退的神经区域; 并且回忆测试时睡眠剥夺组消退记忆受损, 已消退刺激在消退回忆阶段恐惧表达依旧很强; 同时激活杏仁核、dACC、海马和丘脑等恐惧表达和消退相关脑区(Seo et al., 2021; Steele et al., 2017)。说明睡眠剥夺损害恐惧消退, 导致消退延迟, 恐惧记忆和消退记忆竞争在回忆阶段才出现。消退学习后完全剥夺睡眠并没有影响消退记忆, 回忆测试时睡眠剥夺组与正常睡眠组无显著差异(Pace-Schott et al., 2009; Straus et al., 2017)。

2.3.4 睡眠剥夺增强恐惧泛化

恐惧泛化阶段前睡眠剥夺, 对安全刺激恐惧增加导致泛化程度增强。Zenses 等人(2020)使用面孔作为 CS, CS+和 CS−刺激之间的变体作为 GS。在 12 小时睡眠剥夺后, 安全刺激主观威胁预期显著高于对照组; 且睡眠剥夺组在右侧海马和 vmPFC 的激活明显低于对照组(Lerner et al., 2021)。

2.3.5 睡眠剥夺对恐惧学习不同阶段影响具有特异性的原因

上述睡眠剥夺对恐惧学习影响出现不一致结果, 是因为恐惧学习阶段的特异性: 习得和消退关注的是威胁刺激(CS+)和安全刺激(CS−)差异。所以当睡眠剥夺后 vmPFC、海马活动减弱, 对 CS−学习减弱; 杏仁核与额叶连接减少, 对 CS+反应抑制减弱; CS+与 CS−差异增大, 就表现出相反结果: 习得增强和消退受损。但对于记忆巩固而言, 睡眠剥夺影响海马以及杏仁核活动破坏恐惧记忆巩固, 因此才会在记忆巩固后的提取阶段表现出恐惧表达减弱(恐惧记忆巩固后的再测试)。其次泛化阶段关注 GS 与 CS+/−差异, 泛化前睡眠剥夺导致恐惧记忆受损, 所以可能模糊 CS 记忆, 对 CS+反应降低而对 CS−反应增强。睡眠剥夺的参与者在面对之前被认为是安全的刺激时有更高的恐惧感, 从而导致恐惧泛化(Zenses et al., 2020)。

综上所述, 睡眠剥夺影响恐惧习得、消退及泛化主要是通过抑制 vmPFC 活动, 阻碍其与杏仁核的功能连接, 导致安全学习受损无法抑制对威胁刺激的恐惧, 从而使恐惧习得增强, 消退失败或是泛化增强。而在记忆巩固阶段睡眠剥夺, 则是损害了杏仁核和海马的活动, 使得恐惧记忆受损。然而睡眠不同阶段的特异性仍未清楚, 是消退前慢波睡眠减少导致对安全刺激的反应增加(Schenker et al., 2021), 还是 REM 睡眠剥夺导致恐惧习得增强(Menz et al., 2016)。故下文将对睡眠不同阶段(快速眼动睡眠、慢波睡眠)影响恐惧学习的认知神经机制研究进行详细描述, 并在临床应用部分补充失眠障碍患者(Insomnia Disorder, ID)相关研究, 最后根据当前研究不足, 讨论未来研究方向。

3 睡眠不同阶段影响恐惧学习的认知神经机制

睡眠有助于情绪记忆的持久巩固和处理(He et al., 2015; Murkar & de Koninck, 2018; Schenker et al., 2021), 可划为非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)和快速眼动(REM)睡眠 2 阶段。各阶段有其独特作用, 例如 REM 睡眠与情绪记忆的编码、巩固和加工有关; 创伤后应激障碍(PTSD)患者中观察到了 REM 睡眠障碍(Murkar & de Koninck, 2018), 可能是缺乏 REM 睡眠使情绪体验处理不足而导致的精神病理(Schenker et al., 2021)。而 NREM 睡眠或慢波睡眠(SWS)与学习及

陈述性记忆(如事件)的巩固有关(Schenker et al., 2021)。所以睡眠各阶段在恐惧学习中可能发挥着不同作用, 下文通过相关研究探讨各睡眠阶段在恐惧学习中的独特作用。

3.1 快速眼动睡眠

来自人类和动物研究的证据表明, REM 睡眠对信息的获取和保留至关重要, 尤其是情绪信息(Hunter, 2015)。并且 Pace-Schott 等人(2015a)根据以往的正电子发射断层技术(positron emission tomography, PET)研究总结: REM 睡眠时旁边缘区(涉及情绪学习、记忆和表达的皮层和皮层下结构)比清醒时激活更强, 而旁边缘区包含恐惧条件反射(如杏仁核和 dACC)和消退(例如 vmPFC 和海马)脑区。因此应进一步探究 REM 睡眠在恐惧学习中发挥的作用。

3.1.1 快速眼动睡眠抑制恐惧习得

缺乏 REM 睡眠导致恐惧神经回路过度激活, 恐惧习得增强。根据 Lerner 等人(2017)对 17 名健康学生的相关研究, 发现恐惧学习之前 REM 睡眠时间越少, 恐惧习得能力就越强, 并且 REM 睡眠的平均时间、平均百分比与海马−杏仁核和海马-vmPFC 连接均呈负相关, 表明 REM 睡眠可能防止杏仁核等恐惧相关的神经回路过度激活, 对恐惧习得有保护作用(Marshall et al., 2014)。整体睡眠剥夺中抑制 vmPFC 对杏仁核的作用, 导致恐惧习得增加可能就是因为缺乏 REM 睡眠造成的。

而在恐惧记忆巩固阶段, REM 睡眠剥夺通过阻碍边缘皮层的功能连接破坏恐惧记忆巩固。Rosier 等(2018)使用自动化方法(通过 EEG 和 EMG 记录的参数, 当检测到 REM 睡眠时, 发送信号到刺激盒, 通过底部的电磁铁摇动来唤醒动物)在情景恐惧条件反射后 6h 内剥夺小鼠 REM 睡眠, 并在学习后 1 天或 30 天测试小鼠的记忆。发现 REM 睡眠剥夺会损害远程记忆(30 天), 提取时前扣带皮层浅层的激活明显减少, 海马腹侧区 CA1 区、基底外侧杏仁核和腹侧眶额皮层浅层显著激活。这表明恐惧学习后, REM 睡眠剥夺可能会影响边缘区域之间的功能连接的重组, 以降低该网络的整体活动水平, 从而导致恐惧记忆受损。

3.1.2 快速眼动睡眠促进恐惧消退

首先, 根据动物研究发现 REM 睡眠剥夺导致恐惧消退学习受损。Hunter 采用“倒转花盆技术”(inverted flower pot technique)剥夺大鼠 6 h REM 睡眠, 即老鼠被放在一个倒置的花盆里, 里面有一个装满水的大桶, 比花盆的水平面低 7 cm。这种情况下的大鼠可以获得 NREM 睡眠, 但 REM 睡眠开始时在花盆上失去平衡, 从而终止 REM 睡眠。大约 39 h 后进行消退训练, 雄性大鼠消退学习受损(Hunter, 2015, 2018)。表明改变睡眠, 特别是 REM 睡眠, 会对情绪记忆加工产生持续的有害影响。但是缺乏相关神经机制研究, 因此无法确定是否与完全睡眠剥夺一致, 均是消退神经机制延迟, 从而导致消退学习受损。

其次, 消退后的 REM 睡眠剥夺增加杏仁核、脑岛、dACC 活动, 减弱 mPFC 活动, 从而损害消退记忆。Menz 等人(2016)通过分夜设计, 需要注意的是分夜设计认为人类的前半夜通常是由 SWS 主导, 只有很短或没有 REM 睡眠阶段, 而在后半段, REM 睡眠阶段更明显, 而 SWS 往往会消失。恐惧习得和消退后进行睡眠操纵, 在第 3 天进行回忆。结果发现当晚完全睡眠剥夺组和慢波睡眠组(在前半夜睡 3.5 h, 然后唤醒; 即只含 SWS 睡眠)无差异, 并且根据晚睡组 PSG 发现前半夜睡眠 SWS 占比为 25.5% ± 8.0%, REM 睡眠为 13.5% ± 6.8%。故如果 2 组存在差异主要是 SWS 睡眠导致的不同。从而否定了 SWS 在恐惧或安全记忆巩固中的独立作用。然而相比于睡眠组(睡一整晚), REM 睡眠剥夺组(在前半夜睡 3.5 h, 然后唤醒; 即 REM 睡眠剥夺)对 vmPFC 和杏仁核表现出更强的激活, 对危险刺激辨别能力更差, 消退记忆受损。并且根据晚睡组 PSG 发现后半夜 SWS 占比为 10.0% ± 9.2%, REM 睡眠为 28.9% ± 10.4%。故可认为两组差异主要是 REM 睡眠导致的不同。Seo 等人(2021)研究同样发现与正常睡眠和完全剥夺整晚睡眠相比, 睡眠限制(50%的习惯性睡眠后被唤醒, 并在后半个晚上保持清醒, 即限制了 REM 睡眠的时长)在整个实验中表现出更多的恐惧区域(脑岛、dACC)激活和更少的消退区域(右下额叶皮层)激活, 这说明 REM 睡眠减少导致恐惧表达增加, 消退记忆受损。但是并非单纯的 REM 睡眠时长增加就可以增强消退、减少恐惧。Bottary 等人(2020)发现在消退学习和消退回忆阶段之间的夜晚, 健康参与者更好的 REM 睡眠质量(更高的 REM 睡眠连续性)将提高消退回忆。

总结上述, REM 睡眠和恐惧学习的相关研究, 可知 REM 睡眠剥夺和完全睡眠剥夺对恐惧学习

神经机制的影响类似，缺乏 REM 睡眠则会抑制 vmPFC 活动，杏仁核激活增强从而恐惧习得增强，消退学习受损。因此临床治疗后，应保证当晚的睡眠尤其是 REM 睡眠。因为除了强化近期获得的记忆外，REM 睡眠还参与了将新信息整合到现有知识结构、重组这些结构以及对近期获得的记忆的泛化(Genzel et al., 2015)，故提高 REM 睡眠可促进消退保持及泛化(Pace-Schott et al., 2009, 2012; Moore, 2017)。

3.2　慢波睡眠促进恐惧消退

慢波睡眠期间，大脑激活与信息处理和记忆巩固相关脑区(如脑干、小脑、腹侧前额叶皮层、楔前叶、海马旁区、丘脑、ACC 和颞叶皮层) (Maquet, 2010)。现有研究多将慢波睡眠与恐惧消退学习相联系，因为清醒时学习的情景记忆和程序记忆(例如，气味或声音)可以在慢波睡眠期间通过再现相同的情景重新激活和增强(Hauner et al., 2013; Ai et al., 2015)，以促进恐惧消退。而恐惧消退对消退训练发生的环境高度敏感，这种情景信息是由腹侧海马体(ventral hippocampus, vHPC)提供(Marek et al., 2019)。所以在慢波睡眠和恐惧学习的相关研究中，主要关注 SWS 对恐惧消退的影响，尤其是基于 mPFC、杏仁核、海马的作用。

在慢波睡眠期间进行恐惧消退，通过激活海马对威胁刺激进行重新编码，加速杏仁核巩固新的安全信息。Hauner 等人(2013)发现在人类 SWS 期间暴露与目标条件刺激(CS+)相关的气味后，当恐惧刺激再现时，与非目标 CS+ (即另一种气味中的 CS+，气味为情景因素)相比，目标 CS+导致右侧海马前部、ACC 和脑岛的平均活动下降。并且，气味再暴露时间与右内嗅皮层诱发活动呈负相关，该区域为海马传输大量信息。这些区域活动的减少与其在情景检索(海马体、内嗅皮层)和恐惧记忆表达(ACC、脑岛)中的作用一致。因此在 SWS 期间呈现恐惧习得时的情景，可促进个体恐惧消退。导致该结果原因: 1)暴露后 CS+相关的海马和内嗅活动的减少，更新了与无条件刺激相关的 CS 的先前记忆(从而将目标 CS 重新编码为安全刺激); 2)杏仁核活动模式的改变，创建了目标 CS 的额外安全记忆，这些记忆将抑制 CS 配对的旧记忆(Wixted, 2013)。同时根据海马−新皮层(hippocampal-neocortical dialog)模型理论：海马活动的两个阶段，第一个是在醒来时记录记忆，第二个是在 NREM 睡眠期间回放记忆。当记忆序列重新激活时，允许原始信息在皮质中独立于海马体被激活，从而确保海马体编码更新(Maquet, 2010)。故认为 SWS 促进恐惧消退是由于再次暴露在气味环境中，海马检索目标 CS+并进行重新编码，加速杏仁核中关于新的安全信息的记忆巩固，使得刺激再暴露对恐惧消退的巩固作用更大。

综上所述，慢波睡眠阶段对恐惧消退有显著的影响。由于参与者在睡眠时并不知道这种操作，所以对于焦虑症和创伤后应激障碍等病理性恐惧患者而言，可以避免在清醒时应用传统的消退疗法的某些缺点。如，通过让参与者再次回忆痛苦的经历，使原有的负面情绪变得更糟。此外需要明确上述实验中 SWS 均是根据睡眠多导图来划分，所以可以确认实验在 SWS 期间进行，结果差异是由 SWS 造成的。并且没有改变睡眠状况，如总睡眠时长，各阶段睡眠所占百分比，及其潜伏期均与正常睡眠时无差异(He et al., 2015)。

目前研究已发现各睡眠阶段在恐惧学习中发挥的作用(Schenker et al., 2021)，但很少有研究去探究不同阶段的睡眠究竟如何影响恐惧学习。因此未来研究需着重探讨各睡眠阶段对恐惧学习的作用及其神经机制，并且这个新兴领域很有希望告诉我们如何利用睡眠来影响恐惧学习和安全学习，以此优化心理健康(Davidson & Pace-Schott, 2020)。

4　临床应用

睡眠不足会恶化情绪信息的编码和情绪记忆的巩固过程(Tempesta et al., 2018)，甚至失眠、焦虑或 PTSD 之间存在很大比例的共病情况(Baglioni et al., 2016; DeMartini et al., 2019)，而对于这类恐惧疾病的治疗通常采用暴露疗法。因此接下来将探讨失眠和焦虑、PTSD 的关系，以及如何通过睡眠优化传统的暴露疗法。

4.1　失眠障碍

失眠和焦虑相关的疾病都被证明会相互增加二者的患病风险，在焦虑、抑郁、创伤、强迫症和相关疾病中表现为恐惧消退学习和记忆及其神经机制的异常(Colvonen et al., 2019; Díaz-Román et al., 2015; McNett et al., 2021; Stickgold & Manoach, 2017; Wang et al., 2015; Yu et al., 2016)。为确定两者的关系，可以通过对失眠障碍患者研

究，判别是否仅在失眠患者身上出现，从而得知先前存在的失眠症增加病理性焦虑的风险(Seo et al., 2018)或增加 PTSD 出现的可能性。

Bottary(2020)通过研究失眠患者，并与睡眠正常被试相比，失眠患者表现出更强的恐惧习得，更差的恐惧消退。此外，Seo (2018)通过对失眠患者的研究，发现在消退学习中，失眠组几乎没有变化，而健康组激活了恐惧消退相关的区域(海马、岛叶、dACC 和 vmPFC)。然而在消退回忆过程中，失眠组激活健康组消退时激活的区域。说明失眠个体可能表现出恐惧消退记忆的延迟获得，同时其习得的恐惧更强，从而导致失眠很容易发展为病理性焦虑或 PTSD。

4.2 睡眠优化暴露疗法

治疗恐惧相关疾病除了传统的暴露疗法、认知行为疗法(cognitive-behavioral therapy, CBT)，还可以加入对睡眠的考虑。从长远来看，睡眠会促进暴露疗法的效果(Kleim et al., 2014; Pace-Schott et al., 2018)，改善整体疗效(Pace-Schott et al., 2015b)。

蜘蛛恐惧症和社交障碍相关研究表明睡眠可以在恐惧症治疗中发挥作用。Pace-Schott 等人(2012)对蜘蛛恐惧症患者的研究发现睡眠组对新蜘蛛皮肤电反应较小。Kleim 等人(2014)对蜘蛛恐惧症患者睡眠的暴露疗法研究同样发现，在 1 周的随访中，睡眠的参与者不仅表现出较少的恐惧，与保持清醒的参与者相比，他们最严重的蜘蛛相关认知能力下降得更厉害。其次是 Pace-Schott 等人(2018)通过短暂的基于暴露的社交焦虑障碍治疗，发现在小睡的参与者中，由社会压力引起的一些生理指标下降得更多，这表明暴露后小睡对社会压力的生理反应有潜在的有益影响。

而长期以来，研究者们在利用暴露疗法治疗恐惧相关疾病后，已经意识到恐惧消退的泛化对于成功的治疗是必要的。因为在治疗环境之外，患者遇到的诱发条件性恐惧的刺激，在一定程度上不同于在治疗中消退的特定刺激，所以对消退泛化的研究至关重要。Pace-Schott 等人(2009)通过消退回忆前 12 小时的睡眠剥夺，发现在消退回忆过程中睡眠组对未消退刺激的皮肤电较小，与已消退刺激皮肤电无显著差异。这表明睡眠后，消退记忆从已消退的条件刺激泛化到类似条件但未消退的刺激，体现了睡眠对消退泛化的作用。

因此，根据目前结果认为睡眠可以优化暴露疗法，甚至可以促进消退泛化，所以应在传统的暴露疗法中加入睡眠。

5 总结与展望

睡眠，是人类不可缺少的一种生理现象。针对“睡不睡”以及“何时睡”的问题，研究者们从行为到神经机制展开了大量研究：睡眠剥夺影响恐惧习得和消退阶段主要是通过抑制 vmPFC 活动，阻碍其与杏仁核的功能连接，从而导致恐惧习得增强或者是消退失败。而在记忆巩固阶段睡眠剥夺，则是损害了杏仁核和海马的活动，使得恐惧表达减弱导致恐惧记忆受损。此外，不同阶段睡眠对恐惧学习还有独特影响：缺乏 REM 睡眠使杏仁核、海马过度激活，从而恐惧习得增强；vmPFC 激活减弱从而消退学习受损。而 SWS 主要与海马变化有关，在 SWS 期间进行目标记忆重激活(targeted memory reactivation, TMR)可促进恐惧消退。但由于睡眠影响恐惧学习各阶段的复杂性，还存在着许多亟需解决的问题。未来的研究方向可以集中在以下几个方面：

首先，明确临床的最终目的是治疗共病性失眠障碍患者(如焦虑症、恐惧症、PTSD)。此类共病性失眠患者其本身存在长期恐惧及睡眠障碍，但尚不清楚睡眠问题是恐惧情绪相关障碍(如焦虑)增加的原因还是后果(Zenses et al., 2020)。而恐惧泛化是许多焦虑的共同特征(Davidson et al., 2018)，因此研究睡眠和恐惧泛化的关系具有重要意义。目前关于睡眠和恐惧泛化相关的神经机制较少，所以第一步可以通过实验室模型探究睡眠影响恐惧泛化的神经机制。确认睡眠剥夺如何在恐惧泛化中发挥作用，是否是恐惧情绪障碍出现的原因。之后再进一步探究睡眠阶段与恐惧情绪相关障碍的关系，或研究上述共病性失眠患者的恐惧学习不同阶段的变化。要想顺利解决共病性失眠这类疾病，除了研究睡眠对恐惧的作用，可能也需要明确这类疾病伴随的睡眠障碍该如何解决，最后达到治疗目的。

其次，关注睡眠与恐惧相关实验中昼夜节律或睡眠稳态因素的影响。Clark (2020)在动物研究中发现小鼠经历昼夜节律中断后影响恐惧抑制过程(即恐惧消退和安全学习)。同样在人类研究中也发现昼夜节律影响。Pace-Schott 等人(2013)研究

经历为期一周规律睡眠健康人群，发现昼夜节律因素可能会促进早晨消退学习。或由于夜间，体内平衡睡眠压力从而阻碍消退，并有利于条件性恐惧的回忆。动物和人类研究表明，恐惧学习能力受昼夜节律调节，但昼夜节律中断对恐惧抑制的影响尚不清楚，这是未来需要探究的方向。

最后，动物研究向人类研究转化问题。转化神经科学将啮齿动物的特定机制与人类的复杂功能联系起来，是促进对中枢神经功能总体理解的关键。Haaker 等人(2019)认为在恐惧条件作用研究中对这些跨物种比较的证据都是基于理论观点，缺乏实证考虑跨物种方法论这些理论概念。关于睡眠和恐惧的相关研究中包含很多动物研究，因此未来研究可以深入到促进跨物种研究的可比性和可重复性，最终促进基础科学成果向临床应用的成功转移。

综上所述，本文小结了睡眠不同阶段(快速眼动睡眠、慢波睡眠)对恐惧学习不同阶段(恐惧习得、恐惧消退)差异化的影响，探讨了现有研究存在的问题，并为未来研究提供了方向。

参考文献

冯攀, 郑涌. (2015). 睡眠剥夺影响恐惧情绪加工的认知神经机制. *心理科学进展*, *23*(9), 1579–1587.

Ai, S.-Z., Chen, J., Liu, J.-F., He, J., Xue, Y.-X., Bao, Y.-P., … Shi, J. (2015). Exposure to extinction-associated contextual tone during slow-wave sleep and wakefulness differentially modulates fear expression. *Neurobiology of Learning and Memory, 123*, 159–167.

Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., Reynolds, C. F., & Riemann, D. (2016). Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological bulletin, 142*(9), 969–990.

Bottary, R., Seo, J., Daffre, C., Gazecki, S., Moore, K. N., Kopotiyenko, K., Dominguez, J. P., Gannon, K., Lasko, N. B., Roth, B., Milad, M. R., & Pace-Schott, E. F. (2020). Fear extinction memory is negatively associated with REM sleep in insomnia disorder. *Sleep*, *43*(7), zsaa007.

Clark, J. W., Hoyer, D., Cain, S. W., Phillips, A., Drummond, S., & Jacobson, L. H. (2020). Circadian disruption impairs fear extinction and memory of conditioned safety in mice. *Behavioural Brain Research*, *393*, 112788.

Colvonen, P. J., Straus, L. D., Acheson, D., & Gehrman, P. (2019). A review of the relationship between emotional learning and memory, sleep, and PTSD. *Current Psychiatry Reports*, *21*(1), 2.

Davidson, P., Carlsson, I., Jönsson, P., & Johansson, M. (2018). A more generalized fear response after a daytime nap. *Neurobiology of Learning and Memory*, *151*, 18–27.

Davidson, P., & Pace-Schott, E. (2020). The role of sleep in fear learning and memory. *Current Opinion in Psychology*, *34*, 32–36.

DeMartini, J., Patel, G., & Fancher, T. L. (2019). Generalized anxiety disorder. *Annals of Internal Medicine, 170*(7), ITC49–ITC64.

Díaz-Román, A., Perestelo-Pérez, L., & Buela-Casal, G. (2015). Sleep in obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*, *16*(9), 1049–1055.

Feng, P., Becker, B., Feng, T., & Zheng, Y. (2018). Alter spontaneous activity in amygdala and vmPFC during fear consolidation following 24 h sleep deprivation. *NeuroImage*, *172*, 461–469.

Fullana, M. A., Albajes-Eizagirre, A., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Benet, O., Radua, J., & Harrison, B. J. (2018). Fear extinction in the human brain: A meta-analysis of fMRI studies in healthy participants. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *88*, 16–25.

Fullana, M. A., Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Àvila-Parcet, A., & Radua, J. (2016). Neural signatures of human fear conditioning: An updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Molecular Psychiatry*, *21*(4), 500–508.

Genzel, L., Spoormaker, V. I., Konrad, B. N., & Dresler, M. (2015). The role of rapid eye movement sleep for amygdala-related memory processing. *Neurobiology of Learning and Memory*, *122*, 110–121.

Greco, J. A., & Liberzon, I. (2016). Neuroimaging of Fear-Associated Learning. *Neuropsychopharmacology*, *41*(1), 320–334.

Haaker, J., Maren, S., Andreatta, M., Merz, C. J., Richter, J., Richter, S. H., ... Lonsdorf, T. B. (2019). Making translation work: Harmonizing cross-species methodology in the behavioural neuroscience of Pavlovian fear conditioning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *107*, 329–345.

Hauner, K. K., Howard, J. D., Zelano, C., & Gottfried, J. A. (2013). Stimulus-specific enhancement of fear extinction during slow-wave sleep. *Nature Neuroscience*, *16*(11), 1553–1555.

He, J., Sun, H. Q., Li, S. X., Zhang, W. H., Shi, J., Ai, S. Z., Li, Y., Li, X. J., Tang, X. D., & Lu, L. (2015). Effect of conditioned stimulus exposure during slow wave sleep on fear memory extinction in humans. *Sleep*, *38*(3), 423–431.

Hunter A. S. (2015). Impaired extinction of fear conditioning after REM deprivation is magnified by rearing in an

enriched environment. *Neurobiology of Learning and Memory*, *122*, 11–18.

Hunter A. S. (2018). REM deprivation but not sleep fragmentation produces a sex-specific impairment in extinction. *Physiology & Behavior*, *196*, 84–94.

Javaheripour, N., Shahdipour, N., Noori, K., Zarei, M., Camilleri, J. A., Laird, A. R., ... Tahmasian, M. (2019). Functional brain alterations in acute sleep deprivation: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *46*, 64–73.

Jung, T., & Noh, J. (2021). Alteration of fear behaviors in sleep-deprived adolescent rats: Increased fear expression and delayed fear extinction. *Animal Cells and Systems*, *25*(2), 83–92.

Kleim, B., Wilhelm, F. H., Temp, L., Margraf, J., Wiederhold, B. K., & Rasch, B. (2014). Sleep enhances exposure therapy. *Psychological Medicine*, *44*(7), 1511–1519.

Krause, A. J., Simon, E. B., Mander, B. A., Greer, S. M., Saletin, J. M., Goldstein-Piekarski, A. N., & Walker, M. P. (2017). The sleep-deprived human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *18*(7), 404–418.

Lerner, I., Lupkin, S. M., Sinha, N., Tsai, A., & Gluck, M. A. (2017). Baseline levels of rapid eye movement sleep may protect against excessive activity in fear-related neural circuitry. *The Journal of Neuroscience*, *37*(46), 11233–11244.

Lerner, I., Lupkin, S. M., Tsai, A., Khawaja, A., & Gluck, M. A. (2021). Sleep to remember, sleep to forget: Rapid eye movement sleep can have inverse effects on recall and generalization of fear memories. *Neurobiology of Learning and Memory*, *180*, 107413.

Ma, N., Dinges, D. F., Basner, M., & Rao, H. (2015). How acute total sleep loss affects the attending brain: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Sleep*, *38*(2), 233– 240.

Maquet P. (2010). Understanding non rapid eye movement sleep through neuroimaging. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *11*(Suppl. 1), 9–15

Marek, R., Sun, Y., & Sah, P. (2019). Neural circuits for a top-down control of fear and extinction. *Psychopharmacology*, *236*(1), 313–320.

Marshall, A. J., Acheson, D. T., Risbrough, V. B., Straus, L. D., & Drummond, S. P. (2014). Fear conditioning, safety learning, and sleep in humans. *The Journal of Neuroscience*, *34*(35), 11754–11760.

McNett, S., Lind, M. J., Brown, R. C., Hawn, S., Berenz, E. C., Brown, E., ... Amstadter, A. B. (2021). Sleep quality moderates the relationship between anxiety sensitivity and PTSD symptoms in combat-exposed veterans. *Behavioral Sleep Medicine*, *19*(2), 208–220.

Menz, M. M., Rihm, J. S., & Büchel, C. (2016). REM sleep is causal to successful consolidation of dangerous and safety stimuli and reduces return of fear after extinction. *The Journal of Neuroscience*, *36*(7), 2148–2160.

Montes-Rodríguez, C. J., Rueda-Orozco, P. E., & Prospéro-García, O. (2019). Total sleep deprivation impairs fear memory retrieval by decreasing the basolateral amygdala activity. *Brain Research, 1719*, 17–23.

Moore, K., Bottary, R., Gazecki, S., Lasko, N., Zsido, R., Bianchi, M., Gannon, K., Milad, M., & Pace-Schott, E. (2017). 0311 Differences in activation of fear and extinction circuitry in individuals with primary insomnia. *Sleep*, *40*(suppl. 1), A115.

Mukli, P., Csipo, T., Lipecz, A., Stylianou, O., Racz, F. S., Owens, C. D., ... Yabluchanskiy, A. (2021). Sleep deprivation alters task-related changes in functional connectivity of the frontal cortex: A near-infrared spectroscopy study. *Brain and Behavior*, *11*(8), e02135.

Murkar, A. L. A., & de Koninck, J. (2018). Consolidative mechanisms of emotional processing in REM sleep and PTSD. *Sleep Medicine Reviews*, *41*, 173–184.

Pace-Schott, E. F., Bottary, R. M., Kim, S. Y., Rosencrans, P. L., Vijayakumar, S., Orr, S. P., ... Simon, N. M. (2018). Effects of post-exposure naps on exposure therapy for social anxiety. *Psychiatry Research*, *270*, 523–530.

Pace-Schott, E. F., Germain, A., & Milad, M. R. (2015a). Effects of sleep on memory for conditioned fear and fear extinction. *Psychological Bulletin*, *141*(4), 835–857.

Pace-Schott, E. F., Germain, A., & Milad, M. R. (2015b). Sleep and REM sleep disturbance in the pathophysiology of PTSD: The role of extinction memory. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, *5*, 3.

Pace-Schott, E. F., Milad, M. R., Orr, S. P., Rauch, S. L., Stickgold, R., & Pitman, R. K. (2009). Sleep promotes generalization of extinction of conditioned fear. *Sleep*, *32*(1), 19–26.

Pace-Schott, E. F., Spencer, R. M., Vijayakumar, S., Ahmed, N. A., Verga, P. W., Orr, S. P., Pitman, R. K., & Milad, M. R. (2013). Extinction of conditioned fear is better learned and recalled in the morning than in the evening. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(11), 1776–1784.

Pace-Schott, E. F., Verga, P. W., Bennett, T. S., & Spencer, R. M. (2012). Sleep promotes consolidation and generalization of extinction learning in simulated exposure therapy for spider fear. *Journal of Psychiatric Research*, *46*(8), 1036–1044.

Pinho, N., Moreira, K. M., Hipolide, D. C., Sinigaglia-Coimbra, R., Ferreira, T. L., Nobrega, J. N., Tufik, S., & Oliveira, M. G. M. (2013). Sleep deprivation alters phosphorylated CREB levels in the amygdala: Relationship with performance in a fear conditioning task. *Behavioural*

Brain Research, *236*, 221–224.

Pires, G. N., Bezerra, A. G., Tufik, S., & Andersen, M. L. (2016). Effects of experimental sleep deprivation on anxiety-like behavior in animal research: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *68*, 575–589.

Rosier, M., Le Barillier, L., Meunier, D., El Yacoubi, M., Malleret, G., & Salin, P. A. (2018). Post-learning paradoxical sleep deprivation impairs reorganization of limbic and cortical networks associated with consolidation of remote contextual fear memory in mice. *Sleep*, *41*(12), zsy188.

Schenker, M. T., Ney, L. J., Miller, L. N., Felmingham, K. L., Nicholas, C. L., & Jordan, A. S. (2021). Sleep and fear conditioning, extinction learning and extinction recall: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Sleep Medicine Reviews*, *59*, 101501.

Seo, J., Moore, K. N., Gazecki, S., Bottary, R. M., Milad, M. R., Song, H., & Pace-Schott, E. F. (2018). Delayed fear extinction in individuals with insomnia disorder. *Sleep*, *41*(8), zsy095.

Seo, J., Pace-Schott, E. F., Milad, M. R., Song, H., & Germain, A. (2021). Partial and total sleep deprivation interferes with neural correlates of consolidation of fear extinction memory. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *6*(3), 299–309.

Steele, M., Rode, N., Stocker, R., McNamee, R., & Germain, A. (2017). 0264 Effect of acute sleep deprivation on cognitive performance and fear extinction recall. *Sleep*, *40*(suppl. 1), A97.

Stickgold, R., & Manoach, D. S. (2017). The importance of sleep in fear conditioning and posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *2*(2), 109–110.

Straus, L. D., Acheson, D. T., Risbrough, V. B., & Drummond, S. (2017). Sleep deprivation disrupts recall of conditioned fear extinction. *Biological psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *2*(2), 123–129.

Tempesta, D., Socci, V., De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2018). Sleep and emotional processing. *Sleep Medicine Reviews*, *40*, 183–195.

Tovote, P., Fadok, J. P., & Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews. Neuroscience*, *16*(6), 317–331.

Wang, Y. Q., Li, R., Zhang, M. Q., Zhang, Z., Qu, W. M., & Huang, Z. L. (2015). The neurobiological mechanisms and treatments of REM sleep disturbances in depression. *Current Neuropharmacology*, *13*(4), 543–553.

Webler, R. D., Berg, H., Fhong, K., Tuominen, L., Holt, D. J., Morey, R. A., ... Lissek, S. (2021). The neurobiology of human fear generalization: Meta-analysis and working neural model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *128*, 421–436.

Wixted J. T. (2013). Sleep aromatherapy curbs conditioned fear. *Nature Neuroscience*, *16*(11), 1510–1512.

Yu, J., Rawtaer, I., Fam, J., Jiang, M.-J., Feng, L., Kua, E. H., & Mahendran, R. (2016). Sleep correlates of depression and anxiety in an elderly Asian population. *Psychogeriatrics*, *16*(3), 191–195.

Zenses, A. K., Lenaert, B., Peigneux, P., Beckers, T., & Boddez, Y. (2020). Sleep deprivation increases threat beliefs in human fear conditioning. *Journal of Sleep Research*, *29*(3), e12873.

The effect of sleep on fear learning and its cognitive neural mechanisms

ZHANG Jie[1], ZHANG Huoyin[2], LI Hong[1], LEI Yi[1]

([1] *Institute of Brain and Psychological Sciences, Sichuan Normal University, Chengdu* 610066, *China)*

([2] *School of Psychology, Shenzhen University, Shenzhen* 518060, *China*)

Abstract: Sleep problems may induce fear-related mood disorders such as anxiety, post-traumatic stress disorder (PTSD), and phobias, among others. Studying the cognitive and neural mechanisms involved in the relationship between sleep problems and fear learning can help enhance the prediction, diagnosis, and treatment of fear-related mood disorders. Previous studies have shown that sleep deprivation affects fear acquisition and extinction mainly by inhibiting the activity of the ventral medial prefrontal cortex (vmPFC) and blocking its functional connections with the amygdala, resulting in impaired safe learning that fails to inhibit fear of threatening stimuli, thus enhancing fear acquisition or impaired of extinction. Further studies have reported that different stages of sleep have distinct effects on brain regions associated with fear learning; in particular, rapid eye movement (REM) sleep deprivation (insufficient) and complete sleep

deprivation have similar effects on the cognitive and neural mechanisms of fear learning. Deprivation of REM sleep suppresses vmPFC activity, enhances amygdala activation, and thus enhances fear acquisition. In addition, reduced functional connectivity in the limbic cortex disrupts fear memory consolidation. In contrast, the slow-wave sleep (SWS) stage facilitates fear extinction learning through target memory reactivation, which allows the hippocampus to re-code threatening stimuli and accelerate the consolidation of new safety information in the amygdala. Future research should be conducted to further the study of the neural mechanisms by which sleep affects fear generalization and the effect of circadian rhythm disruption on fear extinction, as well as clarifying the problems in the translation of animal sleep studies to human sleep studies.

Keywords: fear acquisition, fear generalization, fear extinction, REM, SWS, sleep deprivation, insomnia disorder